

## 52 例三阴性乳腺癌的临床特征与预后分析\*

王子溪<sup>1</sup> 孙红梅<sup>2</sup> 陈心仪<sup>1</sup> 展颜<sup>1</sup> 章婧<sup>1</sup> 周珊<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科, 北京 100043)

**【摘要】** 目的 探讨三阴性乳腺癌(TNBC)患者的临床特征以及三年无病生存期(DFS)和三年总生存期(OS)的独立预后影响因素。方法 收集 2005 年 1 月—2019 年 1 月北京市石景山医院 52 例 TNBC 患者的临床资料进行回顾性分析。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析, 取  $P \leq 0.2$  者纳入 Cox 回归多因素分析, 以评价影响 TNBC 的相关预后因素。结果 三年 DFS 率和 OS 率分别为 77% (40 例) 和 81% (42 例)。多因素分析显示, 年龄、癌栓、原发灶数目是三年 DFS 的独立预后因素, 而年龄、N 分期和生育史为 OS 的独立预后因素。结论 年龄越小、原发灶数目越多、有癌栓的 TNBC 患者容易发生复发和转移, 而且年龄越小、N 分期越高、生育次数越多的 TNBC 患者预后越差, 生存率越低。

**【关键词】** 三阴性乳腺癌; 预后; 无病生存期; 总生存期

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 07. 015

### The analysis of clinical features and prognosis in 52 patients with triple-negative breast cancer

WANG Zixi<sup>1</sup>, SUN Hongmei<sup>2</sup>, CHEN Xinyi<sup>1</sup>, ZHAN Yan<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHOU Shan<sup>1</sup>

(1. Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Department of Oncology, Beijing Shijingshan Hospital, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100043, China)

**【Abstract】** **Objective** To analyze the clinical features and prognosis factors of the three-year disease-free survival and overall survival in patients with triple-negative breast cancer. **Methods** The clinical data of 52 patients with triple-negative breast cancer from January 2005 to January 2019 in Beijing Shijingshan hospital were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method was used for univariate analysis, and those with  $P \leq 0.2$  were included in Cox regression multivariate analysis to evaluate the relevant prognostic factors affecting triple-negative breast cancer. **Results** The rate of three-year disease-free survival and overall survival was 76% (40 cases) and 81% (42 cases), respectively. Multivariate analysis showed that age, vascular tumor thrombus, number of primary lesions were independent risk factors for three-year disease-free survival of triple-negative breast cancer. Age, regional lymph node staging, reproductive history were independent risk factors for the overall survival. **Conclusion** Patients with triple-negative breast cancer had higher rate of recurrence and metastasis in the case of younger age, multiple primary lesions, vascular tumor thrombus. Patients with triple-negative breast cancer had lower rate of overall survival and poorer prognosis in the case of younger age, higher stage of regional lymph node and more times of delivery.

**【Key words】** Triple-negative breast cancer; Prognosis; Disease-free survival; Overall survival

临床上乳腺癌根据免疫组织化学检测结果的不同而分成不同的亚型, 不同的亚型治疗策略以及预后

存在着很大的差异, 其中雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 2(Human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)表达均为阴性者为三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)。TNBC 发病率较低, 约占所有乳腺癌的 15%~20%<sup>[1]</sup>, 恶性程度较其他类型乳腺癌高, 预后情况差。本研究通过

基金项目: 首都医科大学本科生创新项目(XSKY2021396)

通讯作者: 孙红梅, E-mail: shm7479@163.com

引用本文: 王子溪, 孙红梅, 陈心仪, 等. 52 例三阴性乳腺癌的临床特征与预后分析[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 1015-1018. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 07. 015

52 例 TNBC 患者的回顾性分析,探讨 TNBC 患者的临床特征以及预后的影响因素。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2005 年 1 月—2019 年 1 月北京市石景山医院共收治的 55 例女性 TNBC 患者,1 例失访,2 例未手术。年龄 26~80 岁,平均 53.3 岁。纳入标准:①ER、PR、HER-2 的检测结果明确,ER(-)、PR(-)、HER-2(-)或 HER-2(+),HER-2(++)者经荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检验结果显示为阴性者。②临床资料完整,有明确的病理诊断、一般情况、肿瘤原发灶情况、发病时间、肿瘤转移情况、复发时间、手术、化疗以及放疗等记录详尽。③随访资料完整。④患者及家属知情且签署知情同意书。排除标准:①临床资料不完整。②随访资料不完整。本研究获北京市石景山医院医学伦理委员会免除伦理审查同意。

1.2 观察指标 收集患者年龄、有无绝经、吸烟史、饮酒史、生育史、哺乳史、家族史、原发灶象限、原发灶数量、有无原位癌、病理类型、Ki67 表达程度、分化程度、有无癌栓、手术方式、有无接受治疗、化疗周期数、有无接受放疗、T 分期、N 分期等。

1.3 随访情况 依据电子病历中的信息以电话联系的方式进行定期随访,随访截止日期为 2021 年 12 月 31 日。预后评价指标为患者的三年无病生存期(disease free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)。DFS 从确诊日开始计算,截止到出现复发或转移;OS 从确诊日开始计算,截止到肿瘤相关死亡日或调查结束日。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,取  $P \leq 0.2$  者纳入 Cox 回归多因素分析,以评价影响 TNBC 的相关预后因素, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。寿命表法计算三年 DFS 率和 OS 率。

## 2 结果

2.1 患者一般情况 患者年龄 26~80 岁,平均 53.3 岁,其中行乳腺癌根治术的 48 例(92.3%),保乳术的 4 例(7.75%);分期 I 期 11 例(21.2%),II 期 31 例(59.6%),III 期 10 例(19.2%);浸润性导管癌 42 例,其他 10 例(浸润性小叶癌 4 例,特殊类型 6 例);低分化 39 例(75.0%),中高分化 13 例(25.0%);接受术后放疗的有 11 例(21.2%),无放疗 41 例(78.8%);接受术后化疗的 45 例(86.5%),未接受化疗的 7 例(13.5%)。其中  $\leq 35$  岁的 4 例(占 7.7%),2 例原发灶大小在 4 cm 以上,癌栓阳性 2 例(50.0%)。 $> 35$  岁的 48 例,9 例原发灶大小在 4 cm 以上(18.8%),脉

管阳性 15 例(占 31.3%)。见表 1。

2.2 总生存情况 全组中位复发时间为 30 月,全组一年、三年 OS 率分别为 100%(52 例)和 81%(42 例);全组一年、三年 DFS 率为 100%(52 例)和 77%(40 例)。

2.3 单因素分析 对 52 例 TNBC 患者进行单因素分析。结果显示,年龄  $\leq 35$  岁患者的三年 DFS 率为 50%(2 例),明显小于年龄  $> 35$  岁患者的三年 DFS 率 69%(33 例)( $P = 0.025$ );癌栓阴性患者的 DFS 率 75%(26 例)明显高于癌栓阳性患者的 DFS 率 51%(9 例)( $P = 0.028$ );原发灶为单发病灶者的 DFS 率 81%(26 例),较多发病灶患者的 DFS 率高 55%(11 例)( $P = 0.031$ )。年龄  $\leq 35$  岁患者的三年 OS 率为 50%(2 例),明显小于年龄  $> 35$  岁患者的三年 OS 率 83%(40 例)( $P = 0.015$ );N3 患者的三年 OS 率为 50%(2 例),分别低于 N0、N1、N2 者的 91%(21 例)、80%(15 例)、67%(4 例)( $P = 0.011$ );生育 0~1 胎的患者三年 OS 率(90%,34 例)明显高于生育大于 1 胎患者的 OS 率 50%(7 例)( $P = 0.014$ )。结果表明影响 DFS 和 OS 的因素有年龄、生育史、家族史、原发灶数量、有无伴发原位癌、有无癌栓、N 分期(Lymph Node, N)、临床分期。见表 1。

2.4 多因素分析 在影响 TNBC 预后的单因素分析中取  $P \leq 0.2$  者进行 Cox 多因素分析,结果显示年龄、有无癌栓、原发灶数目为 TNBC 患者三年 DFS 的独立预后因素(表 2)。对于患者三年 OS 的多因素分析结果显示,年龄、N 分期、生育史为其独立预后因素,见表 3。

## 3 讨论

TNBC 是一种具有特殊临床表型的乳腺癌亚型,其侵袭性高、预后差,易出现局部复发或转移。本研究的中位复发时间为 30 月,这一结论与国际研究中 Linderholm<sup>[2]</sup>等报道的中位复发时间 19 个月、与国内研究中杜稼苓<sup>[3]</sup>报道的 20 个月、余峰<sup>[4]</sup>等报道的 30.2 个月相近。

本研究结果显示,年龄、有无脉管癌栓、原发灶数目为 TNBC 患者 3 年 DFS 的独立预后因素。年龄、N 分期、生育史是影响 3 年 OS 的独立预后因素。年龄是影响 TNBC 患者 3 年 DFS 和 OS 的独立预后因素。既往多项研究<sup>[5-6]</sup>表明年龄是影响乳腺癌复发和死亡的独立危险因素,而且年轻乳腺癌患者具有分期偏晚以及预后更差的特点。迄今为止,对于年轻乳腺癌患者的年龄界限没有统一的标准。国外有研究<sup>[7-8]</sup>将年轻乳腺癌患者定义为  $\leq 40$  岁的患者,其发病率为 5%~7%,也有将年轻乳腺癌患者定义为  $\leq 35$  岁的患者<sup>[9]</sup>,

表 1 影响 TNBC 患者预后的单因素分析

Table 1 The univariate analysis of prognostic factors in patients with TNBC

影响因素	n	三年 DFS 率 (%)	$\chi^2$	P	OS 率 (%)	$\chi^2$	P	影响因素	n	三年 DFS 率 (%)	$\chi^2$	P	OS 率 (%)	$\chi^2$	P
年龄(岁)			4.995	0.025		5.975	0.015	Ki67			1.398	0.237		0.981	0.322
>35	48	69			83			≤30%	14	91			92		
≤35	4	50			50			>30%	38	66			77		
有无绝经			1.147	0.284		1.491	0.222	分化程度			0.572	0.450		0.998	0.318
有	39	74			86			低分化	39	69			76		
无	13	52			67			中高分化	13	82			92		
吸烟史			0.406	0.524		0.205	0.651	癌栓			4.828	0.028		2.163	0.141
有	2	100			100			阳性	17	51			69		
无	50	66			80			阴性	35	75			86		
饮酒史			0.837	0.360		0.422	0.516	手术方式			0.970	0.325		0.259	0.611
有	1	100			100			根治	48	76			81		
无	51	65			80			保乳	4	36			71		
生育史(胎)			2.438	0.118		5.986	0.014	有无接受化疗			3.615	0.057		0.947	0.331
0~1	38	73			90			有	45	82			84		
>1	14	50			50			无	7	50			50		
哺乳史			1.596	0.162		2.613	0.106	化疗周期数			4.491	0.213		2.005	0.571
有	46	72			85			0	3	0			0		
无	6	37			55			4	10	78			88		
家族史			8.547	0.003		2.213	0.137	6	9	57			77		
有	10	0			50			8	30	77			82		
无	42	70			82			有无接受放疗			2.172	0.141		0.515	0.473
原发灶象限			2.817	0.589		2.684	0.612	有	11	90			90		
外上象限	40	69			81			无	41	68			78		
外下象限	3	100			100			T分期			1.316	0.518		0.912	0.634
内上象限	3	100			100			T0~1	21	76			82		
内下象限	1	100			100			T2	28	73			76		
中央区	5	60			60			T3~4	3	100			100		
原发灶数量			4.678	0.031		2.290	0.130	N分期			12.964	0.005		11.087	0.011
原发单病灶	32	81			86			N0	23	82			91		
原发多病灶	20	55			72			N1	19	71			80		
原位癌			0.935	0.334		3.891	0.049	N2	6	64			67		
伴发原位癌	22	82			95			N3	4	50			50		
不伴发原位癌	30	65			68			临床分期			7.167	0.028		8.006	0.018
病理类型			0.455	0.500		0.316	0.574	1	11	100			100		
浸润性导管癌	42	63			79			2	31	80			84		
其他 <sup>①</sup>	10	79			88			3	10	50			56		

注:①其他:浸润性小叶癌 4 例,特殊类型 6 例。

表 2 影响 TNBC 患者三年 DFS 的多因素分析

Table 2 The multivariate analysis of prognostic factors of three-year DFS in patients with TNBC

影响因素	B	SE	P	Exp(B)	95%CI
年龄	7.088	2.018	<0.001	1 197.938	22.943~62 549.742
癌栓	-3.038	1.171	0.009	0.048	0.005~0.475
原发灶数目	-1.780	0.849	0.036	0.169	0.032~0.890

表 3 影响 TNBC 患者三年 OS 的多因素分析

Table 3 The multivariate analysis of prognostic factors of three-year OS in patients with TNBC

影响因素	B	SE	P	Exp(B)	95%CI
年龄	2.980	1.334	0.025	19.697	1.443~268.912
N分期	7.391	3.140	0.019	1 621.510	3.443~76 3727.555
生育史	-5.076	2.052	0.013	0.006	0.000~0.348

其发病率约有 2%。在我国乳腺癌患者发病年龄的高

峰期与欧美国家相比,提前 10 年<sup>[10]</sup>,因此国内多数研究常以 35 岁作为年轻乳腺癌患者的年龄界限<sup>[11-12]</sup>,约占总体的 10%<sup>[9]</sup>。本研究中将年龄分段分为 35 岁以下和 35 岁以上,其中首诊年龄在 35 岁以下的患者共 4 例,占 7.7%,略低于既往研究<sup>[9]</sup>。其 3 年 DFS 率和 OS 率均为 50%(2 例),明显低于首诊年龄大于 35 岁患者的 3 年 DFS 率(69%,33 例)和 OS 率(83%(40 例)),提示年龄在 35 岁以下的患者更容易早期出现复发和转移,从而影响预后。35 岁以下患者具有肿瘤直径较大,癌栓阳性者居多等特征,这与 Nielsen<sup>[13]</sup>和曹希<sup>[14]</sup>等的研究相符。本组癌栓阳性者 DFS 率(51%,9 例)明显低于癌栓阴性者(75%,26 例),而 3 年 OS 率无明显影响,提示发病初期癌栓阳性的患者更容易发生早期复发和转移,但对总生存无明显影响。多项

研究表明,脉管癌栓促进乳腺癌的复发和转移,是影响远处转移和总生存的独立预后因素<sup>[15-16]</sup>。而黎立喜等<sup>[17]</sup>研究表明,单因素分析提示脉管癌栓、手术方式、TNM 分期、肿瘤大小以及淋巴结转移是 TNBC 复发、转移的影响因素,多因素分析提示淋巴结转移以及手术方式是影响 TNBC 无复发生存时间的独立危险因素,而脉管癌栓对 TNBC 复发和转移的影响意义较小。脉管阳性对于预后的研究结果不同,可能与各研究组入组病例选择偏倚有关。本组 N3 患者的 3 年 OS 率为 50%,分别低于 N0、N1、N2 者的 91%、80%、67%,多因素分析 N 分期影响 3 年 OS 的独立预后因素,与胡松<sup>[18]</sup>研究结果一致。

近年来原发灶数目对于预后的影响引起了学者的关注,一项对 TNBC 临床病理特征与脑转移相关性的分析表明<sup>[19]</sup>,原发灶为多个病灶者 3 年和 5 年脑转移率(36%,40%)分别高于原发灶为单发病灶者(16.5%,20.1%)( $P=0.005$ )。本研究中原发灶为单个病灶者的 DFS 率(81%)高于多个病灶者(55%),是 3 年 DFS 的独立预后因素,提示原发灶为多个病灶者,更容易发生复发和转移。国内一项大型研究<sup>[20]</sup>纳入北京市 4 所医院共 4140 例患者,在所有病理分型的乳腺癌患者中,育有 $\geq 3$ 胎的患者乳腺癌复发和转移的概率最高,在 TNBC 中复发和转移的概率也最高。其中育有 2 胎的乳腺癌患者 5 年生存率显著低于育有 1 胎的患者( $P<0.001$ ),育有 $\geq 3$ 胎的乳腺癌患者 5 年生存率显著低于育有 1 胎的患者( $P<0.001$ )和育有 2 胎的患者( $P=0.015$ ),提示生育次数越多,生存率越低。本研究结果表明生育 1 胎的患者 3 年 OS 率为 90%(34 例),生育 2 胎及以上的患者 3 年 OS 率为 50%(7 例),多因素分析生育史是影响 3 年 OS 的独立预后因素,与上述研究相似。

#### 4 结论

年龄越小、原发灶数目越多、有癌栓的 TNBC 患者容易发生复发和转移,而且年龄越小、N 分期越高、生育次数越多的 TNBC 患者预后越差,生存率越低。

#### 【参考文献】

- [1] FOULKES W D, SMITH I E, REIS-FILHO J S. Triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (20): 1938-1948.
- [2] LINDERHOLM B K, HELLBORG H, JOHANSSON U, *et al*. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (10): 1639-1946.
- [3] 杜稼苓,李瑞青,陈洁静,等. 三阴性乳腺癌临床特征分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2017, 9(5): 317-319.
- [4] 余峰,张霄蓓,张晟. 三阴性乳腺癌复发特征及危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(28): 2180-2183.
- [5] 叶欣,周晓云,杨莉,等. 不同年龄范围界定下的年轻乳腺癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(3): 351-357.
- [6] KWON J, EOM K Y, KOOI T R, *et al*. A Prognostic Model for Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Importance of the Modified Nottingham Prognostic Index and Age[J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(1): 65-73.
- [7] ROSENBERG S M, PARTRIDGE A H. Management of breast cancer in very young women[J]. *Breast*, 2015, 24 (Suppl 2): S154-S158.
- [8] LARSON K E, GROBMYER S R, VALENTE S A. Evaluation of recurrence patterns and survival in modern series of young women with breast cancer[J]. *BreastJ*, 2018, 24(5): 749-754.
- [9] ANASTASIADI Z, LIANOS G D, IGNAHADOU E, *et al*. Breast cancer in young women: an overview[J]. *Updates Surg*, 2017, 69(3): 313-317.
- [10] ZENG H, ZHENG R, ZHANG S, *et al*. Female breast cancer statistics of 2010 in china: estimates based on data from 145 population-based cancer registries[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6 (5): 466-470.
- [11] 林慧,陈志明,林丹霞. 年轻乳腺癌分子分型的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(11): 1825-1828.
- [12] 王畏,陈少华,钱军. 年轻乳腺癌患者临床病理特征及预后分析[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(8): 856-860.
- [13] NIELSEN T O, HSU F D, JENSEN K, *et al*. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16): 5367-5374.
- [14] 曹希,徐雅莉,孙强. 年龄与三阴性乳腺癌患者预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(5): 515-524.
- [15] 姚家炳,翟保平,贾琳娇,等. 乳腺癌患者脉管癌栓与临床病理特征及预后的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(9): 872-874.
- [16] 范丽娟,王嘉,高雪,等. 脉管癌栓中间质细胞/癌细胞、巨噬细胞/癌细胞比值与 pT1~4N1~3M0 乳腺癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 23-31.
- [17] 黎立喜,马飞. 三阴性乳腺癌复发、转移模式和危险因素: 一项单中心回顾性研究[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2021, 15(3): 137-142.
- [18] 胡松. 乳腺癌术后局部区域复发患者预后的影响因素观察[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(7): 49-52.
- [19] 古丽齐合热·马穆提,贺春钰,木妮热·木沙江. 三阴性乳腺癌的临床病理特征与脑转移相关性分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(5): 417-423.
- [20] 余一雯,李贺,曹巍,等. 不同生育史的女性乳腺癌患者临床特征及预后分析[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(12): 947-952.

(收稿日期: 2022-03-28; 修回日期: 2023-05-23; 编辑: 刘灵敏)